



Pedro Marques da Silva

Consultor de Medicina Interna. Especialista de Farmacologia Clínica e Hipertensão Clínica.

Núcleo de Investigação Arterial e Consulta de Hipertensão e Dislipidemias da Unidade Funcional Medicina IV, Hospital de Santa Marta – Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE.

Revisão

Metabolismo lipídico e diagnóstico das dislipidemias primárias

Palavras-chave: Dislipidemias primárias; Genética; Lipoproteínas; Metabolismo lipídico

Resumo

O tratamento das dislipidemias é um imperativo ético na abordagem do doente em risco cardiovascular. O conhecimento do metabolismo das lipoproteínas, a expressão fenotípica de uma dislipidemia e a compreensão dos processos e elementos fisiopatológicos relacionados constituem a base de uma estratégia fundamentada e racional no doente em risco.

A abordagem de um indivíduo com dislipidemia passa por um diagnóstico criterioso, de base laboratorial. Com uma clínica e uma semiologia escassa, mas interessante, o diagnóstico assenta na compreensão do metabolismo lipoproteico, na confirmação laboratorial da dislipidemia e na determinação de uma possível causa genética (as dislipidemias primárias, que são motivo deste artigo), na exclusão de uma causa secundária (que pode coexistir, influenciar ou modular a dislipidemia principal) e na decisão de tratar, adequando abordagens à melhor evidência científica.

Introdução

O conhecimento do metabolismo das lipoproteínas, a expressão fenotípica de

uma dislipidemia e a compreensão dos processos e elementos fisiopatológicos relacionados constituem a base de uma estratégia fundamentada e racional no doente em risco.

O tratamento das dislipidemias, em muitos casos, surge como um imperativo ético na abordagem do doente em risco cardiovascular (CV). No entanto, esta abordagem deve entroncar-se numa estratégia mais larga de prevenção da doença, de redução do risco global e prolongamento da vida. Fundamenta-se, por isso, na apreciação judiciosa do risco absoluto individual – o que implica a avaliação da idade e do sexo, do estado geral de saúde, da evidência clínica de aterosclerose, do perfil lipídico e da coexistência de outros fatores de risco não lipídicos (diabetes *mellitus*, hipertensão, obesidade, tabagismo, etc.) – e na definição de uma proposta terapêutica – que não necessariamente farmacológica – de redução do risco.

A abordagem de um indivíduo com dislipidemia passa por um diagnóstico criterioso, de base laboratorial. Com uma clínica e uma semiologia escassa, o diagnóstico repousa na compreensão do metabolismo lipoproteico (moduladora da escolha do

tratamento e facilitadora da mais completa definição dos doentes que dele beneficiam), na confirmação laboratorial da dislipidemia e na determinação de uma possível causa genética (dislipidemias primárias), na exclusão de uma causa secundária (dislipidemias secundárias) – que pode coexistir, influenciar ou modular a expressão da dislipidemia primária – e na decisão de tratar, adequando abordagens à melhor evidência científica, que será sempre cotejada pela experiência clínica e pelas expectativas e desejos do doente.

A modificação da dieta e dos estilos de vida deve ser um elemento central no tratamento de uma dislipoproteinemia, impossível de ser subestimada face a uma qualquer estratégia farmacológica. É fundamental não esquecer que a modificação da dieta e dos estilos de vida é capaz de modular significativamente o impacto dos vários fatores de risco, independentemente dos seus efeitos e da eficácia hipolipidemiante. Por isso, além da dieta, devemos insistir na prática regular de atividade física, na paragem dos hábitos tabágicos, no controlo do *stress* e outros fatores psicossociais e na manutenção do peso ideal.

No entanto, em muitos casos, a dieta e a modificação de estilo de vida têm de ser complementadas pela instituição atempada e racional de medidas farmacológicas, tendentes a corrigir a dislipoproteinemia subjacente (e os riscos que acarreta). A escolha de um fármaco hipolipidemiante, para além de assentar na facilidade de administração e no perfil de efeitos adversos (que se reflete na aderência do doente ao tratamento) e de segurança a longo prazo, assenta, necessariamente, na expressão fenotípica da dislipidemia que se quer tratar (e no efeito farmacológico modificador do perfil lipoproteico visado) e nos efeitos conhecidos na doença aterosclerótica, nos diversos objetivos vasculares e, naturalmente, na mortalidade total.

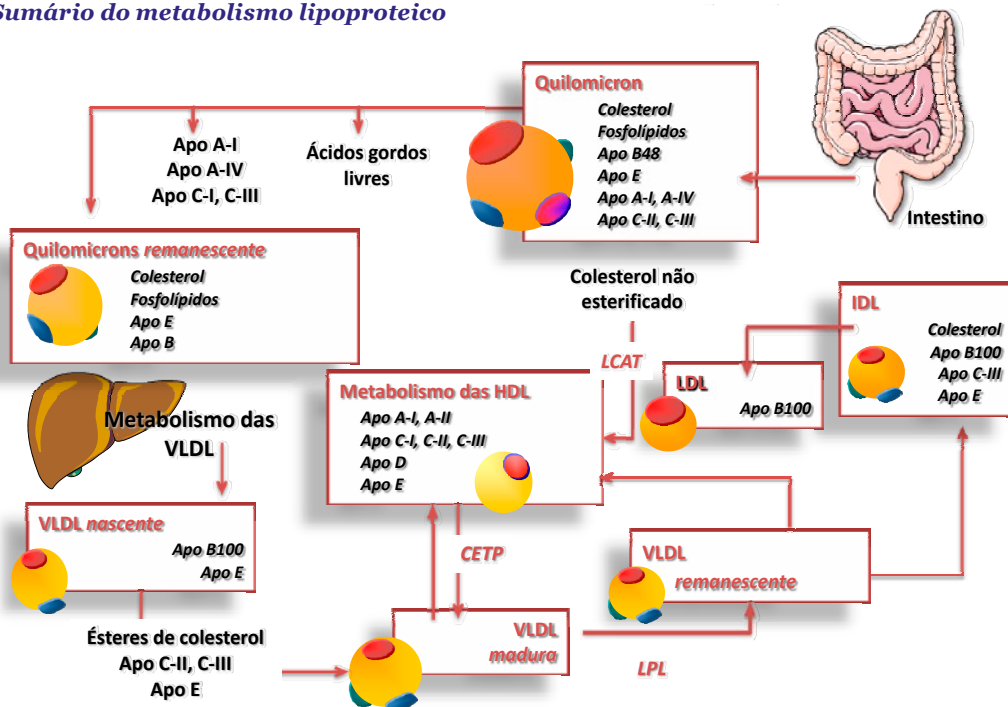
Lipoproteínas e metabolismo lipoproteico

Os lípidos são transportados no plasma sob a forma de lipoproteínas, estruturas esféricas complexas, estrutural e funcionalmente diversas, constituídas por uma porção lipídica e uma outra proteica. Os triglicéridos (TG) e os ésteres de colesterol (EC), porque hidrófobos, vão constituir o núcleo central das lipoproteínas, enquanto o colesterol livre (não esterificado) e os fosfolípidos, mais hidrofílicos, vão, conjuntamente com as proteínas (apolipoproteínas ou, simplesmente, apoproteínas), localizar-se à superfície e constituir a interface entre o plasma e o núcleo exclusivamente lipossolúvel.

Tradicionalmente, as lipoproteínas plasmáticas são agrupadas em cinco classes principais e em várias subclasses, de acordo com a sua densidade de flocação: quilomicrons, VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade), IDL (lipoproteínas de densidade intermédia), LDL (lipoproteínas de baixa densidade) e HDL (lipoproteínas de alta densidade). Frequentemente, é referida ainda a lipoproteína (a) [Lp(a)], com uma estrutura diversa das outras, resultado da presença de uma molécula de apo(a) – mais raramente duas – ligada por uma ou mais pontes dissulfureto à molécula de apoB-100, está presente no plasma em concentrações muito diversas (de menos de 2 mg/dl até mais de 200 mg/dl).

O metabolismo das diferentes lipoproteínas é regulado e direcionado pela sua fração proteica. As apoproteínas, enquanto elemento estrutural fundamental, promovem a estabilização e a solubilização das respetivas lipoproteínas, interatuam com os fosfolípidos, reconhecem e ligam-se a recetores celulares específicos e regulam a atividade de algumas enzimas (e outros elementos) que condicionam e modulam o metabolismo lipídico.

Sumário do metabolismo lipoproteico



Sumário do metabolismo lipoproteico

A principal função do metabolismo lipoproteico centra-se no transporte dos TG e colesterol do intestino e do fígado para os locais de reserva e utilização metabólica.

Por isso, globalmente, pode ser entendido como duas vias, mais ou menos semelhantes, quase simétricas: a *via exógena*, que compreende a absorção e o transporte das gorduras da dieta até ao fígado (e aos tecidos) e a *via endógena*, que abarca o transporte (e o metabolismo) das VLDL produzidas no hepatócito; há ainda uma 3.^a via, que suporta o *transporte reverso do colesterol* e o *metabolismo das HDL* e está relacionada com a condução do colesterol, possivelmente em excesso, dos tecidos periféricos para o fígado. A par dos elementos referidos, proteínas diversas - apoproteínas, enzimas plasmáticas, proteínas de transferência de lípidos, receto-

res celulares (de lípidos e lipoproteínas) e transportadores lipídicos - participam de forma integrada e relacional nestas vias e contribuem, de forma significativa, para a homeostasia global do metabolismo lipídico (e para as funções gerais dos lípidos no organismo).

Via exógena

As gorduras alimentares, depois de emulsionadas e misturadas com os sais biliares e com as lipases pancreáticas, são absorvidas no jejuno. Nos enterócitos, os ácidos gordos (AG) e o colesterol derivados da dieta são esterificados, de modo a reconstituir os TG e a formar, conjuntamente com a apoB-48 (sintetizada no intestino) e a ação combinada da MTP (proteína microsomal de transferência de TG), as *quilomicra* que entram na circulação (vindas do sistema linfático) - constituindo a parte mais significativa da *lipidemia pós-prandial*.

Note-se que as quilomicra e as VLDL são processadas (síntese e secreção) a nível intracelular (no enterócito e no hepatócito, respetivamente), enquanto as HDL são sintetizadas fora das células (a nível extracelular).

Durante a passagem pela circulação sistémica as quilomicra adquirem – a partir das HDL – apoE e apoC-I, C-II e C-III, ao mesmo tempo que os TG são hidrolisados, pela lipoproteína lípase (LPL), em ácidos gordos livres (AGL), que são depois armazenados nos tecidos periféricos (de novo, sob a forma de TG), convertidos em energia ou reutilizados na síntese de outras lipoproteínas pelo fígado. Deste processo resultam as *quilomicra remanescentes*, mais pobres em TG e mais ricas em colesterol, rapidamente depuradas da circulação principalmente, mas não exclusivamente, através do *recetor das remanescentes (LRP)*. Entretanto, o *excesso* de lípidos e de apoproteínas – nomeadamente apoC, proveniente das formas remanescentes das quilomicra – recolhem às HDL nascentes, contribuindo para a permanente reciclagem e remodelação das lipoproteínas no plasma (e entre o plasma e o hepatócito).

Via endógena

As *VLDL*, sintetizadas no fígado a partir dos TG e fosfolípidos (PL) (sob a ação da MTP; a falta de MTP ou a não disponibilidade de lípidos leva à degradação intracelular hepática da apoB-100 e à ineficácia da síntese e secreção de VLDL), entram na circulação e sofrem um processo semelhante ao descrito para as quilomicra. Desde a sua constituição – ou adquiridas na circulação – as VLDL têm apoB-100, apoE e várias formas de apoC, importantes para a modulação do seu metabolismo (por exemplo, a apoE é o ligando de reconhecimento pelos recetores LRP e LDL, enquanto que apoC-II – juntamente com a apoA-V – é um elemento central no metabolismo das VLDL, como ativador da LPL).

De facto, as VLDL, na circulação, são hidrolisadas pela LPL (e também pela *lípase hepática dos triglicéridos*) e são progressivamente convertidas em partículas cada vez mais pequenas e mais ricas em colesterol (as VLDL *remanescentes* ou IDL), posteriormente depuradas pelo fígado (via recetor apoE) ou convertidas em LDL. Finalmente, as LDL resultantes da *cascata lipolítica das lipoproteínas* são captadas no fígado e nos tecidos periféricos, via recetor LDL apoB-100 (LDLR).

Transporte reverso do colesterol

As HDL são um conjunto heterogéneo de lipoproteínas, diversas do ponto de vista estrutural e funcional. Podem ter origens diferentes: serem segregadas pelo fígado, sintetizadas diretamente pelo intestino (num e noutro caso sob a forma de HDL *nascentes*), resultar de *restos* redundantes do catabolismo das lipoproteínas ricas em TG (TGRL) ou derivarem da interconversão das HDL₂ e HDL₃ – pela ação da CETP (proteína de transferência dos ésteres de colesterol), da PLTP (proteína de transferência de PL) ou da lípase hepática (HL). Depósitos de apoE e apoC para as lipoproteínas que delas carecem, as HDL são elementos fundamentais no transporte do *excesso* de colesterol de volta para o fígado.

Este processo, inicialmente muito contestado, tem vindo progressivamente a ser esclarecido. Resulta da aquisição pelas HDL (ou pelas apoA-I) de PL e de colesterol não esterificado das células, através do recetor ABCA1 ou da PLTP (que favorece a fusão entre HDL nascentes), da troca de EC e de TG entre as HDL₂ e as VLDL/LDL (via CETP) e da ligação das HDL, através do SR-B1, ao fígado (e tecidos produtores de esteróides), com transferência direta, seletiva, de EC para estas células e captação de colesterol das células periféricas.

Síntese de colesterol

O colesterol é um componente fundamental dos tecidos, que entra na constituição das membranas celulares e é um precursor essencial da síntese de vitaminas, hormonas esteróides e ácidos biliares. Pode existir, no organismo, como colesterol livre ou esterificado; este último predomina no córtex da suprarrenal, no plasma (resultante da atuação da LCAT) e na placa aterosclerótica.

A larga maioria dos tecidos é capaz de sintetizar colesterol *de novo* a partir de acetil-coenzima A. Em condições fisiológicas, a quase totalidade do colesterol do organismo é produzido no fígado e na porção distal do intestino delgado. O restante procede da dieta (com taxas de absorção muito variáveis, entre 35-50%) ou da reabsorção do colesterol biliar, previamente excretado sob a forma de colesterol livre ou de ácidos biliares.

Um indivíduo adulto produz, em média, cerca de 9 mg/kg/dia de colesterol (variável com o teor do colesterol da dieta, mas cerca de duas a três vezes superior ao colesterol absorvido no intestino). A síntese endógena, intracelular, do colesterol, é muito complexa. Envolve mais de 30 reações enzimáticas diferentes e começa com a formação de mevalonato, a partir da condensação de três moléculas de acetato; após a formação de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A), dá-se a sua redução em ácido mevalónico pela *redutase da HMG-CoA*. Posteriormente, este composto é transformado, por condensações sucessivas, em esqualeno, que, após a sua ciclização em lanosterol, é convertido em colesterol.

O balanço de colesterol no organismo – que compreende a sua síntese e absorção, a sua utilização como substrato biológico e a sua excreção biliar e fecal – é, em última análise, mantido e regulado pelo próprio colesterol. Assim, quando aumenta a sua excreção ou diminui a sua absorção

Quadro 1 Dislipidemias primárias

Dislipidemias primárias
Hipertrigliceridemias primárias
Hipercolesterolemias primária
Hiperlipidemias mistas primárias
Alterações primárias das HDL
Hipobetalipoproteinemias primárias

aumenta a sua síntese endógena; pelo contrário, a maior chegada ou a maior acumulação de colesterol nos tecidos leva à inibição da sua síntese.

Esta exposição breve do metabolismo lipoproteico constitui o fundamento do sumário das diferentes dislipidemias primárias, em alguns casos monogénicas, com significado clínico seguro (Quadro 1).

Hipertrigliceridemias primárias (Quadro2)

Quilomicronemias primárias

O fenótipo lipídico da hipertrigliceridemia marcada, com grande aumento de quilomicra e VLDL é raro e, geralmente, autosómico recessivo (sendo, muito frequente, a consanguinidade). Na forma homozigótica há uma hiperlipidemia tipo I (ou V), com aumento muito marcado de TG (5 000-10 000 mg/dl) e também do colesterol total

Quadro 2 Hipertrigliceridemias primárias

Hipertrigliceridemias primárias
Quilomicrominemia primária
Défice familiar de LPL
Défice de apolipoproteína CII
Hipertrigliceridemia familiar

(CT \approx 500-1 000 mg/dl) – a relação TG/CT é \geq 5; na forma heterozigótica, os TG podem estar aumentados ou serem normais [mas com uma marcada hipertrigliceridemia (hiperTG) pós-prandial] e aumento da apoB, exprimindo-se como uma hiperlipidemia tipo IV (com redução de HDL-C). Clinicamente manifesta-se por pancreatite, dor abdominal, xantomas eruptivos, *lipaemia retinalis* e hepatoesplenomegalia. Biologicamente envolve o défice familiar de LPL, o défice homozigótico da apoC-II (mais rara), o défice de GPIHBPI (a GPIHBPI está ancorada nas células endoteliais e «apanha» a LPL do espaço intersticial e transporta-a até ao lúmen capilar) e mutações da *APOA5* e da caveolina-1.

Défice familiar da LPL

Prevalência: Homozigotia ou heterozigotia dupla: 1/1 000 000 indivíduos; heterozigotia: 1/500 indivíduos.

Genética: Autossómica recessiva (consanguinidade frequente).

Causa: Défice da LPL (\rightarrow perturbação da hidrólise e acumulação plasmática de quilomicra e remanescentes; \rightarrow diminuição da síntese hepática de VLDL; \rightarrow redução das IDL, LDL e HDL. Fenótipos análogos pela: (1) presença, no plasma, de um inibidor da lipoproteína lipase ou (2) insuficiências na dimerização da enzima. Ação de lipases pancreáticas \rightarrow irritação química (ácidos gordos e lisolecitina) \rightarrow pancreatite recorrente.

Clínica: *Forma homozigótica:* síndrome quilomicronémica (desde a infância): episódios recorrentes de dores abdominais e pancreatite (as dores recorrentes abdominais não prenunciam, necessariamente, crises de pancreatite), um e outro caso, mais relevantes com hiperTG extrema ($>$ 2000 mg/dl). Xantomas eruptivos, *lipaemia retinalis* (fundoscopia), sem perturbações visuais, e hepatoesplenomegalia (\rightarrow esteatose hepática e acumulação de TG nas células reticuloendote-

liais). Outros sintomas: enrubescimento facial (com o álcool), perturbações psiquiátricas (depressão/demência) e mnésicas e dispneia.

Hiperlipoproteinemia de tipo I com hiperTG ($>$ 1000 mg/dl) e hiperquilomicronemia, redução das VLDL e LDL e diminuição marcada das HDL. Soro hiperlipémico, leitoso, com anel de quilomicrons. Atividade da LPL, pós-administração de 5000 UI de heparina IV, $<$ 10% do valor normal. Eventual análise genética para designar mutação responsável, no braço curto do cromossoma 8. Interferência da quilomicronemia nas determinações laboratoriais (pseudohiponatremia); amilase sérica (e amilásúria) habitualmente normal («espúria» pela presença de um inibidor ou de uma hiperTG marcada)

Forma heterozigótica: portador assintomático. TG ligeira ou moderadamente elevados, hiperTG pós-prandial, com aumento do colesterol das VLDL e das apoB e redução das HDL (hiperlipidemia de tipo IV).

Défice de apolipoproteína C-II

Prevalência: Muito rara; heterozigotia \approx 1/10 000 indivíduos.

Causa: Marcada insuficiência na lipólise das TGRL, na forma homozigótica, e redução da apoC-II em 30 a 50%, nas formas heterozigóticas \rightarrow acumulação plasmática de quilomicra e/ou VLDL.

Genética: Autossómica recessiva. Mutação nos exões do gene regulador da síntese de apoC-II, no braço longo do cromossoma 19.

Clínica: *Forma homozigótica:* síndrome quilomicronémica. Fenótipo de tipo I ou V. Soro turvo, opalescente, no fenótipo de tipo V, indiciando a acúmulo de VLDL no plasma. Diagnóstico repousa na deteção/quantificação da apoC-II nas VLDL.

Formas heterozigóticas: sem significado clínico ou hiperTG discreta.

Hipertrigliceridemia familiar

Genética: Autossômica dominante, com penetrância variável (especialmente nas crianças).

Causa: Hiperprodução de VLDL, ricas em TG, com secreção quase normal de apoB e aumento da fração catabólica da apoA-I. Situações secundárias que acentuam a síntese de VLDL agravam a doença. Maior produção e alteração da absorção intestinal de ácidos biliares.

Clínica: 2 fenótipos predominantes:

hiperlipoproteinemia familiar de tipo IV: hiperTG moderada, com diminuição das HDL, do LDL-C (pode estar normal) e das apoB-LDL; exacerbada pelos estrogénios ou corticosteróides;

hipertrigliceridemia familiar de tipo V: mais rara (frequente sobreposição familiar com a tipo IV), aumento marcado das VLDL (e das quilomicra) e moderado do colesterol (redução do LDL-C e HDL); agravada pela obesidade, diabetes, 3.º trimestre da gravidez, hábitos alcoólicos e uso de fármacos «hipertrigliceridémicos».

Mais intensa na hipertrigliceridemia de tipo V, com formas, mais ou menos completa, da síndrome quilomicronémica.

Hipercolesterolemias primárias

(Quadro 3)

O fenótipo de hipercolesterolemia grave deriva da regulação da atividade do LDLR. A hipercolesterolemia familiar (FH) é o protótipo das doenças que afetam o LDLR (cinco alterações genéticas afetam o LDLR *per se* ou têm impacto da atividade LDLR), mas outras alterações primárias expressam-se por uma hipercolesterolemia grave (e. g. déficit de 7- α -hidroxilase e sitosterolemia, por mutação do ABCG5/G8).

Podem existir fenocópias da hipercolesterolemia familiar (homozigótica) primárias, derivadas da presença de alterações primárias da atividade do LDLR (ou, tam-

Quadro 3 Hipercolesterolemias primárias

Hipercolesterolemias primárias
Hipercolesterolémias autossômicas dominantes (Hipercolesterolemia familiar – FH):
Hipercolesterolémia familiar «clássica»
Défice familiar de apoB-100 (FDB)
Hipercolesterolémia autossômica dominante (FH3 ou Hcola3)
Hipercolesterolémia autossômica recessiva
Sitosterolemia (Fitosterolemia)
Défice da 7 α -hidroxilase
Hipercolesterolemia poligénica

bém, da forma dominante de disbetalipoproteinemia) ou de formas secundárias de dislipidemias (com xantomias): cirrose biliar, atresia biliar congénita, síndrome de Alagille (haploinsuficiência do gene *JAGGED1*, no braço curto do cromossoma 20, com colestase neonatal), mieloma ou doença de Wolman (défice da lipase ácida lisossômica).

Hipercolesterolemias autossômicas dominantes (hipercolesterolemias familiares)

Resultam da presença de defeitos no LDLR, apoB e PCSK9 (na forma autossômica dominante). Os defeitos na LDLRAP1 (*LDLR adaptor-related protein 1*), chaperona específica do fígado no posicionamento adequado do LDLR no lado vascular da membrana plasmática, dão origem a uma forma autossômica recessiva.

Hipercolesterolemia familiar (FH) «clássica»

Incidência: Forma heterozigótica: 1/200-500; forma homozigótica, mais rara: 1/1 000 000.

Genética: Autossômica codominante.

Causa: Anomalia no gene do *LDLR* (cromossoma 19p13.1-p13.3) → redução (absoluta/relativa) dos recetores de membrana → alteração da depuração das lipoproteínas dependentes do *LDLR* (ausência de interiorização das LDL → aumento do LDL-C → perturbação da atividade da HMG-CoAR → incremento da síntese celular de colesterol) → aumento das LDL circulantes e da síntese de apoB, da secreção de LDL e/ou da conversão das IDL em LDL.

Forma homozigótica (mais rara e mais grave da doença): *recetor-negativo* com <2% da atividade do *LDLR* ou *recetor-deficiente* com 2-25% da atividade do *LDLR*.

Forma heterozigótica - legado genético de um gene mutante (mais comum) ou presença de dois genes mutantes (ou de dupla heterozigotia)

Clínica: Fundamental os antecedentes familiares e a história pregressa de DC prematura.

Forma homozigótica: diagnosticada na infância, com valores extremos de CT (≥ 600 mg/dl) e de LDL-C (≥ 500 mg/dl, não tratada, ou LDL-C ≥ 300 mg/dl, em tratamento); xantelasmas, xantomas cutâneos (planares ou tuberosos) ou tendinosos (antes dos 10 anos) e arco córneo; risco de estenose (valvular ou supra-valvular) aórtica (envolvimento da raiz da aorta e do ostium coronário).

Forma heterozigótica: maior benignidade, com CT e LDL-C variáveis (LDL-C ≥ 190 mg/dl) – LDL-C está mais dependente dos fatores ambientais (e genéticos) coexistentes que na forma homozigótica – e com muitos dos sinais referidos; o prognóstico clínico depende muito dos valores de LDL-C (e da carga temporal de exposição), mas, também, da presença de outros fatores de risco. Além dos xantomas tendinosos (por vezes, com tendinite

e dor localizada), pode haver outras manifestações musculoesqueléticas (poliartrite migratória ou monooligoartrite).

A identificação e caracterização molecular que está na base da FH, raramente essencial para o diagnóstico clínico e para o tratamento da doença, passa pela quantificação da atividade do recetor e pelo diagnóstico genético da doença. O principal proveito da deteção de uma variante genética funcional significativa é o fundamento de um diagnóstico inequívoco e a simplificação do rastreio familiar em cascata. Na falta de critérios clínicos absolutos na FH têm sido adotadas algumas grelhas diagnósticas (e.g. critérios de *Simon Broome*, de *Netherlands Dutch Lipid Clinics* e do programa *Med-Ped*), com um valor discriminativo variável. Assim devem ser rastreados todos os indivíduos em que haja HF no caso índice ou num familiar, com CT ≥ 310 mg/dl num adulto ou num familiar de 1.º grau direto (considerar quando LDL-colesterol ≥ 190 mg/dl) - nas crianças (ou crianças na família) deve-se considerar um CT ≥ 230 mg/dl, LDL-C ≥ 160 mg/dl ou não HDL-C ≥ 190 mg/dl –, doença coronária prematura no doente ou num familiar de 1.º grau, xantomas tendinosos no indivíduo ou num familiar de 1.º grau, ou morte cardíaca súbita prematura num membro da família.

Défice familiar da apoB-100 (FDB)

Causa: Presença de apoB-100 *anormal* → alteração da conformação da proteína → ligação imperfeita ao *LDLR* (sem afetação da depuração de remanescentes, via apoE). Presença de, pelo menos, quatro mutações distintas, em codões quase contíguos, no braço curto do cromossoma 2; mutação mais frequente no codão para a arginina 3500 do *gene da apoB-100*, substituída pela glutamina (Arg₃₅₀₀ Gln): *mutação apoB₃₅₀₀*.

Clínica: Hipercolesterolemia moderada (com elevação – de ligeira a marcada – do LDL-C), em muitos casos refratária ao tratamento, com TG normais.

Sem características específicas (xantelasmas, xantomas tendinosos, aterosclerose prematura). Apresentação similar à FH heterozigótica.

Hipercolesterolemia autossómica dominante (FH3 ou Hchola 3)

A forma heterozigótica da FH3 é muito semelhante à FH heterozigótica (ou à FDB), mas deriva de uma mutação com «ganho de função» no gene *PCSK9* (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9), localizado no cromossoma 1 (1p34.1-p32), relacionado com a clivagem proteolítica e a degradação aumentada do LDLR (e possível aumento da síntese hepática de apoB-100).

Hipercolesterolemia autossómica recessiva

Prevalência: Muito rara (< 1/5 000 000).

Genética: Autossómica recessiva (consanguinidade frequente).

Causa: Mutação do gene *LDLRAP1* (cromossoma 1), que codifica uma proteína adaptadora, específica dos hepatócitos, essencial para a ancoragem do LDLR à membrana celular (e para a normal interação do complexo LDLR-LDL, com endocitose das LDL).

Clínica: Hipercolesterolemia grave (\approx formas homozigóticas da FH), com LDL-C 250-800 mg/dl. Sem características específicas: xantomas tendinosos, por vezes volumosos, xantelasmas, arco córneo e aterosclerose prematura, com especial predileção para as artérias carotídeas. Cerca de 30% dos doentes têm HDL-C < 40 mg/dl. Boa resposta à terapêutica antilipidémica (com estatinas).

Sitosterolemia (fitosterolemia)

Causa: Defeito no efluxo celular de esteróis (hepatócitos e enterócitos), por mutação de um de dois genes adjacentes, *ABCG5/G8* (braço curto do cromossoma 2) → acumulação de esteróis vegetais (sitosterol, campesterol, estigmasterol, ...) no plasma e nos tecidos.

Clínica: Desde a infância ou 1.^a – 2.^a década de vida. Xantomatose exuberante, xantelasma, arco córneo e, por vezes, anemia hemolítica. Hipercolesterolemia (país com CT normal) e níveis plasmáticos elevados de esteróis vegetais (limite superior do normal: 0,5% do total de esteróis plasmáticos). Resposta superior à restrição de colesterol na dieta (ou à introdução de ezetimiba).

Défice da 7 α -hidroxilase

Causa: Défice da 7 α -hidroxilase do colesterol (*CYP7A1*), a 1.^a das enzimas da síntese de ácidos biliares → défice da síntese de ácido cólico → redução da atividade do LDLR → alteração da homeostasia endógena do colesterol e hipercolesterolemia; em alguns casos, pode coexistir hiperTG.

Clínica: *Forma homozigótica* com elevação do CT (300-400 mg/dl) e litíase biliar. Deficiente resposta às estatinas (\leftarrow acumulação intracelular de colesterol nos hepatócitos).

Hipercolesterolemia poligénica (hipercolesterolemia exógena)

Prevalência: Forma mais comum de hipercolesterolemia primária, a prevalência depende dos níveis de *normalidade* considerados.

Causa: Transmissão genética não definida: interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais (vários genes influentes, não determinantes, relacionados com a homeostasia endógena do colesterol e ambientais, que modulam a expressão fenotípica). Cerca de 10% das FH – mutação negativa – derivam da acumu-

lação de diversos alelos determinantes no aumento do LDL-C; o componente poligénico sobre o LDL-C pode também modular a concentração plasmática do LDL-C na FH.

Clínica: CT e LDL-C variáveis, moderadamente elevados, favorecedores da aterosclerose (ou do ambiente onde esta decorre). Ausência das características clínicas apontadas nas formas mais graves: pode haver xantelasmas (nunca xantomas) e arco córneo.

Hiperlipidemias mistas primárias

Colesterol e TG elevados, com ou sem redução do HDL-C (Quadro 4).

Hiperlipidemia combinada familiar (hiperapobetalipoproteinemia)

Prevalência: Relativamente comum, cerca de 2-3% na população geral (nos doentes coronários atinge os 10%); \approx 1:100

Genética: Encarada como uma doença poligénica, com elevada penetrância (provavelmente autossómica dominante), que pode resultar de polimorfismos variados, nomeadamente do *cluster* genético apoA-I/C-III/A-IV/A-V ou de fatores nucleares vários (e.g. USF1, TCF7L2, HNF4alfa).

Causa: Não completamente esclarecida. Traço comum: aumento de secreção hepática de apoB-100 e TG, com diminuição da depuração pós-prandial das

TGRL e da remodelação das VLDL e LDL; favorecida pela resistência à insulina e/ou alterações do metabolismo dos AG e da atividade metabólica das diversas lipases, nomeadamente da HL (lipase hepática), destacando-se o possível papel da CETP.

Clínica: Expressão fenotípica muito diversa (na mesma família ou no mesmo indivíduo – em períodos diferentes da vida – podem coexistir hipercolesterolemias, hiperTG ou hiperlipidemias mistas) e diagnóstico difícil. A *história familiar é fundamental*: a dislipidemia só aparece depois dos 20-25 anos e é extraordinariamente rara na infância; as crianças < 10 anos não têm hipercolesterolemia pura (neste grupo etário, a hiperTG é, geralmente, a 1.^a manifestação da doença). Risco de aterosclerose e de desenvolvimento precoce de doença coronária. Com alguma frequência, xantelasmas ou arco córneo; excecional, xantomas tuberosos, inexistentes, xantomas tendinosos. Alterações metabólicas associadas: intolerância à glicose e disglucemia, obesidade, resistência à insulina e hiperuricemia.

Expressão laboratorial variada: aumento, normalmente modesto, do CT (250-350 mg/dl), LDL-C e/ou TG (200-400 mg/dl), por vezes com alternância do perfil lipídico (com fenótipos tipos IIa, IIb, ocasionalmente IV e, mais raramente, V); HDL-C tendencialmente diminuído (especialmente com hiperTG mais marcada) e aumento da apoB (com excesso de LDL pequenas e densas – *fenótipo B das LDL*), por diminuição do substrato «formador» das HDL e do seu enriquecimento em TG, maior funcionamento da HL, com alteração do catabolismo das lipoproteínas com apoB, ou maior atividade da transferência de ésteres de colesterol, pela CETP; LDL-C/apoB < 1,2.

Quadro 4 Hiperlipidemias mistas primárias

Hiperlipidemias mistas primárias
Hiperlipidemia combinada familiar (hiperapobetalipoproteinemia)
Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipidemia de tipo III)
Défice familiar de lipase hepática

A hiperlipidemia combinada familiar assenta na caracterização metabólica de uma dislipidemia definida: pelo aumento do CT e/ou TG em, pelo menos, dois membros da mesma família; pela variabilidade característica intraindividual e intrafamiliar do fenótipo lipídico; e pelo risco acrescido de doença coronária aterosclerótica. Apesar de não haver nenhum dado laboratorial fundamental, TG em jejum > 130 mg/dl com apoB > 120-125 mg/dl tem sido sugerido como um possível critério diagnóstico de hiperlipidemia combinada familiar.

Nota: Com expressão fenotípica clínica e laboratorial semelhante, foram descritas **síndromes de hiperapobetalipoproteinemia** (aumento da secreção hepática de apoB): síndrome metabólica ou hipertensão dislipidémica familiar (caracteristicamente com hiperTG, aumento – absoluto ou relativo – do LDL-C, fenótipo B das LDL e redução do HDL-C), com um incremento significativo do risco de doença coronária.

Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipidemia de tipo III)

Prevalência: 1/5 000 – 10 000 indivíduos (\pm 5% dos doentes coronários).

Genética: Autossómica recessiva incompleta ou com baixo grau de penetrância, considerada, geralmente, associada ao fenótipo E2/2.

Causa: Isoforma de apoE2 (substituição da arginina pela cisteína na posição 158) \rightarrow diminuição da afinidade para o LDLR (\rightarrow atraso na depuração hepática) \rightarrow acumulação no plasma de remanescentes das VLDL, IDL e quilomicrons, ricos em colesterol, e aparecimento de lipoproteína anormal: β -VLDL. Enorme acumulação plasmática de remanescentes como resultado: da deficiente captação hepática (via LRP/LDLR); da produção hepática

aumentada de VLDL; das falhas na hidrólise dos TG, mediada pela inibição da LPL; e dos defeitos da hidrólise dos remanescentes, devidos à ativação diminuta da HL, por uma apoE2 metabolicamente menos capaz.

Clínica: Manifesta-se depois dos 20 anos (mais tardia nas mulheres, com a menopausa). Sinais físicos: estrias palmares de tom alaranjado (xantomas) – também noutras localizações e pregas cutâneas (plantares, cotovelos, zonas de flexão dos joelhos e virilhas), arco córneo, xantelasmas, xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos e xantomas tendinosos. Fatores metabólicos e/ou ambientais relacionados com a maior produção de lipoproteínas ou com a perturbação da sua depuração aceleram a expressão fenotípica da dislipidemia: nefropatia, hipotireoidismo, diabetes (ou outras alterações do metabolismo lipoproteico), obesidade, menopausa (ou gravidez), alcoolismo e terapêutica com inibidores da protease do VIH. Risco elevado de doença coronária e de doença vascular periférica.

Laboratório: aumento comparável, moderadamente grave, do CT e TG (\approx 300-400 mg/dl), frequentemente com valores normais do HDL-C e LDL-C quase sempre baixo (\rightarrow deficiente conversão das IDL em LDL). Relação VLDL-C/TG > 0,3 e rácio CT/TG > 0,42. Banda *beta* alargada no perfil das lipoproteínas: presença de β -VLDL anormal (pode ocorrer banda contínua das beta e prébeta-lipoproteínas). Confirmação diagnóstica: fenotipagem da apoE, com identificação da forma homozigótica de apoE2 (arg:cisteína, 158) ou outras mutações afetando a apoE (e.g. apoE Nagoya, R142S), que se conjuga com fatores metabólicos desencadeadores.

Nota: Descritos dois tipos mais raros: a **dupla pré-betalipoproteinemia**, forma

mais ligeira de hiperlipidemia de tipo III (presença de duas bandas electroforéticas na zona das VLDL) e a **pseudo-dislipoproteinemia de tipo III**, associada a um fenótipo diferente da apoE: E3/2, E4/3 ou E4/2, em ambos os casos com excesso de remanescentes.

Défice familiar da lipase hepática

Genética: Autossómica recessiva, por mutação no braço longo do cromossoma 15 (muito rara).

Causa: Ausência de atividade da HL → alteração da conversão das VLDL em IDL e LDL → enriquecimento em TG das HDL e das LDL → acumulação de remanescentes de quilomicrons e β VLDL/IDL e redução notável das LDL.

Clínica: Xantomas eruptivos e palmares, arco córneo. Hiperlipidemia combinada, com elevação do CT (250-1500 mg/dl) e TG (400-8000 mg/dl); HDL-C normal ou ligeiramente diminuído (com aumento das HDL₂). Rácio VLDL-C/TG < 0,3 (ao contrário da disbetalipoproteinemia).

Alterações primárias das HDL (Quadro 5)

Hiperalfalipoproteinemia familiar (hipercolesterolemia HDL)

Prevalência: Incomum nas populações europeias, mais frequente noutras etnias (japoneses).

Genética: Nalguns casos é possível perceber uma base genética (provavelmente

autossómica dominante), noutros parece ser poligénica (interação de fatores genéticos e ambientais).

Causa: Desconhecida. Em alguns casos, possível relação com *défice da CETP* → redução da transferência de EC das HDL para as lipoproteínas com apoB → atraso na depuração metabólica de apoA-I e A-II → aumento da depuração da apoB (sobreexpressão do LDLR).

Clínica: Características clínicas diversas e com influência diversa no risco CV. Em termos gerais, tem sido encarada como uma *síndrome de longevidade*. HDL-C acima do percentil 90 (HDL-C > 60-70 mg/dl), com aumento das HDL₂/_{HDL₃} e da apoA-I (sem modificação das apoA-II); diminuição da apoB e dos EC nas apoB-lipoproteínas.

Hipoalfalipoproteinemia familiar

Genética: Autossómica dominante. Possível relação com alterações mal definidas da lipase hepática ou do locus apoA-I/apoC-III/apoA-IV/apoA-V.

Clínica: Redução marcada do HDL-C (< 30 mg/dl no homem e < 40 mg/dl na mulher) e maior risco CV. Sem semiologia própria, a *história familiar e o reconhecimento de uma maior suscetibilidade para a doença vascular* têm papel central no diagnóstico.

Défice familiar de LCAT (lecitina colesterol aciltransferase)

Genética: Autossómica recessiva, mutação do gene *LCAT* (braço longo do cromossoma 16), com ausência da α - e β -LCAT.

Causa: Significado clínico limitado à forma homozigótica: redução marcada da esterificação do colesterol < 20% do CT (derivados da ACAT intestinal) → acumulação do colesterol livre nas lipoproteínas e nos tecidos periféricos (córnea, membrana eritrocitária e glomérulos renais)

Quadro 5 Alterações primárias das HDL

Alterações primárias das HDL
Hiperalfalipoproteinemia familiar (hipercolesterolemia HDL)
Hipoalfalipoproteinemia familiar
Défice familiar de LCAT
Doença Tangier

→ aumento, mais ou menos acentuado, dos TG plasmáticos; CT habitualmente normal (rácio colesterol livre/CT > 0,7), com redução das apoA e B e diminuição acentuada do HDL-C.

Clínica: Opacidades da córnea, com aspeto pálido e nebuloso, perturbações visuais, anemia hemolítica (com reticulocitose e eritrócitos *em alvo*) e nefropatia grave (proteinúria, hematúria e insuficiência renal, em adultos jovens). A acumulação de colesterol nos vasos pode levar a doença vascular prematura e a aterosclerose precoce. As formas heterozigóticas, apesar de apresentarem HDL-C mais elevado, têm maior risco CV.

HiperTG, CT habitualmente normal, com redução da apoA-I e apoB e diminuição acentuada do HDL-C (ausência *virtual* das HDL e valores aumentados de lipoproteína X (*Lp-X*) na eletroforese das lipoproteínas). Confirmação do diagnóstico: ausência da atividade plasmática da LCAT e análise do *gene da LCAT*.

Nota: Uma variante, a **doença do olho de peixe** (*fish-eye disease*) redonda também da mutação do gene *LCAT*, com falta só da α -LCAT. Clinicamente com opacificação da córnea (perturbação da visão), hiperTG (aumento das VLDL/IDL e défice das HDL), sem diminuição dos EC, no plasma, e sem doença renal ou anemia.

Mutações pontuais do gene da *apoA-I* (ou deleções e rearranjos do *cluster apoA-I/apoC-III/apoA-IV/apoA-V*) podem determinar **défices de apoA-I** e reduções do HDL-C (< 10 mg/dl), com suscetibilidade aterosclerótica. No entanto, a substituição da cisteína por arginina na posição 173 do gene da apoA-I (**apoA-I_{Milano}**) – autossômica dominante – determina hipoalfalipoproteinemia sem risco acrescido CV.

Doença de Tangier

Genética: Autossômica recessiva, com mutação do gene *ABCA1*, no cromossoma 9q22-q31 (*ABCA1* é uma proteína de membrana que intervém no efluxo celular de colesterol e PL para a apoA-I, participando na homeostasia do colesterol e na formação das HDL).

Clínica: Hipolipidemia, com redução marcada do HDL-C (< 10 mg/dl) – ou de composição anormal (*HDL de Tangier ou T* – e, frequentemente, também do CT e LDL-C. Quadro clínico muito variável: hipertrofia das amígdalas (de cor alaranjada, tido como patognomónico, por acúmulo de EC ricos em carotenos), infiltração da córnea, hepatomegalia ligeira, linfadenopatia, neuropatia periférica e manifestações precoces de doença coronária, trombocitopenia e alterações eritrocitárias (estomatócitos e invaginações da membrana); células espumosas na mucosa rectal, com palidez e matização laranja acastanhada da mucosa.

Hipobetalipoproteinemias primárias (hipobeta)

(Quadro 6)

Com um fenótipo expresso na redução marcada do LDL-C e CT e VLDL-C e TG normais ou baixos, pode ter também causas secundárias: anemia, disproteinemias,

Quadro 6 Hipobetalipoproteinemias primárias (hipobeta)

Hipobetalipoproteinemias primárias (hipobeta)
Hipobetalipoproteinemia familiar
Hipolipidemia combinada familiar
Abetalipoproteinemia (abeta ou síndrome de Bassen-Kornzweig)
Doença de retenção de remanescentes (doença de Anderson)

hipertiroidismo, linfangiectasia intestinal com má absorção, enfarte do miocárdio e infeções e traumatismos graves.

Hipobetalipoproteinemia familiar

Prevalência: Rara; forma heterozigótica, desconhecida: $\approx 1/500-1\ 000$ indivíduos.

Genética: Autossómica dominante, por mutação do gene *apoB* (alguns casos associados a um loco de suscetibilidade no cromossoma 3p21 ou relacionados com mutações com «perda de função» da *PCSK9* → aumento da depuração hepática de LDL, via *LDLR*).

Causa: Síntese de formas truncadas de apoB-100 → redução da síntese e aumento da depuração das VLDL (com as formas anormais de apoB-100) → diminuição do LDL-C.

Clínica: *Forma heterozigótica:* assintomática, com níveis baixos de apoB e LDL-C. Esteatose hepática (com flutuação enzimática) e, ocasionalmente, intolerância e má absorção das gorduras; possível papel protetor da doença aterosclerótica.

Forma homozigótica: mimetiza por completo a abetalipoproteinemia.

Hipolipidemia combinada familiar

Redunda da mutação *sem sentido* da *ANGPTL3* (gene da angiopoietina tipo 3) – cromossoma 4 -, inibidor duplo da LPL e da lipase endotelial, e determina redução do LDL-C, dos TG e do HDL-C (os níveis de LDL-C e TG são traços codominantes, enquanto que o HDL-C deriva do compostos genéticos).

Abetalipoproteinemia (abeta ou síndrome de Bassen-Kornzweig)

Genética: Muito rara, autossómica recessiva (consanguinidade frequente), com mutação «com perda de função» (ou mutações pontuais «sem sentido») do gene *MTP*.

Causa: Formas truncadas da MTP com dé-

fice de atividade → perturbação na formação de quilomicros, no enterócito, e de VLDL, no fígado → valores extremamente baixos, no plasma, de CT, VLDL e LDL, com a inexistência quase completa de apoB (que condiciona um defeito na transferência dos lípidos para as HDL e no transporte de TG, exógenos e endógenos; o fornecimento celular de colesterol é mantido pelas HDL com apoE, mas, em muitos tecidos, há graves deficiências funcionais). As *formas heterozigóticas*, apesar de, em alguns casos, cursarem com redução ligeira do CT e LDL-C, têm, habitualmente, valores lípidos plasmáticos normais.

Clínica: Complexa, dominada pela má absorção intestinal de gorduras (no período neonatal, com vômitos, diarreia e desnutrição calórica e energética) e pela grave carência vitamínica (particularmente de tocoferol, mas também de vitaminas A e K). Intensa vacuolização gorda das células da mucosa intestinal, acompanhada de degenerescência gorda do fígado (esteatose hepática). Intolerância às gorduras, diarreia e esteatorreia, acantocitose, anemia hemolítica, dismetria, ataxia espinocerebelosa (por vezes, com atraso mental), espasticidade, miopatia e retinopatia pigmentar degenerativa (com perturbações visuais, perda da visão noturna e das cores e escotomas, podendo evoluir para cegueira). Por vezes, microcefalia e malformações digitais, aminoacidúria, hipogamaglobulinemia ou hipoalbuminemia.

Doença de retenção de remanescentes (doença de Anderson)

Genética: Muito rara, recessiva, com mutação do gene *SAR1B*.

Causa: O gene codifica uma pequena GTPase (*SAR1B*), envolvida no tráfico intracelular das quilomicros nas vesículas revestidas com COPII → alteração do transporte

de quilomicra através da sua via secretória nos enterócitos → acumulação de lípidos na parede intestinal (a síntese hepática de apoB – não alterada - justifica a LDL no plasma).

Clínica: Fenótipo semelhante à abetalipoproteinemia, com TG normais e redução marcada (mas não ausente) de LDL-C e apoB. Esteatorreia, má nutrição e atrasos no crescimento, mas sem sintomas neurológicos.

Lista de Abreviaturas

AG	ácido gordo	IDL	lipoproteína de densidade intermédia
AGL	ácido gordo livre	LCAT	lecitina colesterol aciltransferase
ANGPTL3	gene da angiopoietina tipo 3	LDL	lipoproteína de baixa densidade
CT	colesterol total	LDL-C	colesterol das LDL
CV	cardiovascular	LDL-R	recetor LDL apoB-100
EC	ésteres do colesterol	LDLRAP1	LDL-R adaptor-related protein 1
FDB	défice familiar de apoB-100	LP(a)	lipoproteína (a)
FH	hipercolesterolemia familiar	LPL	lipoproteína lipase
FH3	hipercolesterolemia autossómica dominante	LP-X	lipoproteína X
Hchola 3	hipercolesterolemia autossómica dominante	LRP	recetor das remanescentes
HDL	lipoproteína de alta densidade	MTP	proteína microsomal de transferência de triglicéridos
HiperTG	hipertrigliceridemia	PL	fosfolípido
HL	lipase hepática	TG	triglicéridos
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A	TGRL	lipoproteína rica em triglicéridos
HMG-CoAR	HMG-CoA redutase	VLDL	lipoproteína de muito baixa densidade

Bibliografia aconselhada:

Nota: O carater particular do artigo explica a opção por uma bibliografia por ordem alfabética, sem as devidas chamadas no texto principal.

Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 439.

- Ballantyne CM. Clinical Lipidology. A Companion to Braunwald's Heart Disease, 2nd edition. Philadelphia: Elsevier, 2015.
- Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(6): 352-62.
- Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD, et al The genetics of familial combined hyperlipidaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 352-62.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2146-57.
- Durrington PN. Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management, 3rd edition. London: Hodder Arnold, 2007.
- Fellin R, Arca M, Zuliani G, et al. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene*. 2015; 555: 23-32.
- Gaddi A, Cicero AFG, Odoo FO, et al. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 877-86.
- Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, et al. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821: 826-32.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 655-66.
- Hooper AJ, Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16: 423.
- Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16: 440.
- Kwiterovich PO, Jr. The Johns Hopkins Textbook of Dyslipidemia, 1st edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- Kwiterovich PO Jr. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemias. *Curr Cardiol Rep*. 2013; 15: 371.
- Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med*. 2008; 121: 10-12.
- Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*. 2015; 36: 131-47.
- Mahley RW, Wersgraber KH, Bersot TP. Disorders of lipid metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1589-653.
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015; 47: 56-65.
- Mata P, Alonso R, Ruiz-Garcia A, et al. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2014; 46(8): 440-6.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478-90a.
- Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*. 2015 Nov 4. pii: S0009-8981(15)30036-X. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.033. [Epub ahead of print].
- Rodriguez-Oquendo A, Kwiterovich PO, Jr. Dyslipidemias. In: Saudubray J-M, et al (Eds). *Inborn Metabolic Diseases*. DOI 10.1007/978-3-642-15720-2_32, Berlin: Springer-Verlag, 2012: 441-60.
- Silva PM. O Desafio da Genética e a Hipercolesterolemia Familiar (Comentário). *Rev Port Cardiol*. 2006; 354: 769-71.
- Silva PM. 25 Perguntas em Dislipidemias – Parte I. Lisboa: Permanyer Portugal, 2006: 162-93.
- Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17: 482.
- Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1935-47.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Cardiovasc Med* 2007; 4: 214-25.
- Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Medicine* 2006; 38: 337-51.
- Tarugi P, Averna M, Di Leo E, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007; 195: e19-e27.
- Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25(3): 161-8.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2425-37.
- van Greevenbroek MM, Stalenhoef AF, de Graaf J, et al. Familial combined hyperlipidemia: from molecular insights to tailored therapy. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25: 176-82.